

? t s4/3,ab/all
4/3,AB/1 (Item 1 from file: 351)
DIALOG(R)File 351: Derwent WPI
(c) 2007 The Thomson Corporation. All rights reserved.

0000595215
WPI Acc no: 1973-59074U/
2-aminoadenosines
Patent Assignee: KOJIN CO LTD (KOJK)
Patent Family: 1 patents, 1 countries

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
JP 48048495	A	000000000	JP 197173012	A	19710921	197340	B

Alerting Abstract JP A

The title cpds (I): were prepd. by treating 6-chloroguanosines with amines. In an example, 24g 2', 3', 5'-tribenzoyl-6-chloroguanosine in 260 ml MeOH satd. with NH3 was heated 5 hr. at 100 degrees in a sealed tube to give 80% (I) (R = H). Similarly prepd. were the following (I) (R and % yield given): OH, 100; Me 90.

Basic Derwent Week: 197340

公開特許公報

(2,000円)

特 許 願

昭和46年9月2日

特許庁長官

井 土 武 久 殿

1. 発 明 の 名 称 **2-アミノアデノシン類の製造法**
2. 発 明 者 **大分県佐伯市宇野岡1788番地**
氏 名 **菊 川 善 見 (他3名)**
3. 特 許 出 願 人 **東京都港区新橋一丁目1番1号**
住 所 **株式会社 西 山 第 一**
氏 名 **代 表 者 西 山 第 一**
(国籍)
4. 代 理 人 **〒 100**
住 所 **東京都国立市東国丁目22番20号**
氏 名 **(有) 理 士 小 林 誠**

5. 添付書類の目録

- | | |
|-----------|-----|
| (1) 明 細 書 | 1 通 |
| (2) 図 面 | 1 通 |
| (3) 願書副本 | 1 通 |
| (4) 委任状 | 1 通 |



⑪特開昭 48-48495

⑬公開日 昭48.(1973) 7. 9

⑫特願昭 46-73012

⑭出願日 昭46.(1971) 9. 21

審査請求 有 (全4頁)

庁内整理番号

⑤日本分類

7252 44

16 E611.2

(1)

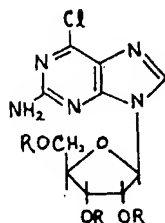
明 細 書

1. 発 明 の 名 称

2-アミノアデノシン類の製造法

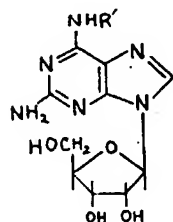
2. 特 許 請 求 の 範 囲

一般式



(但しRは水素又はアシル基を表わす。)

で示される6-クロロアデノシン類に、一般式 $\text{NH}_2\text{R}'$ (但しR'は水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を表わす。)よりなるアミノ化合物を反応させる事を特徴とする一般式



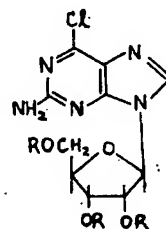
(但しR'は水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を表わす。)

(2)

で示される2-アミノアデノシン類の製造法。

3. 発 明 の 詳 細 を 説 明

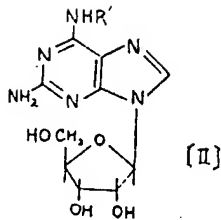
本発明は2-アミノアデノシン類の製造に関する。更に詳しくは抗ウイルス作用、抗白血病作用などの生理活性を有する 2-アミノ-6-置換アデノシンの簡単な製造法に関するものであつて、一般式〔1〕



(但しRは水素又はアシル基を表わす。)

〔1〕

で示される 2'-5'-β-トリアシル-6-クロロアデノシン、又は6-クロロアデノシンに一般式 $\text{NH}_2\text{R}'$ (但しR'は水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を表わす。)よりなるアミノ化合物を反応せしめることを特徴とする一般式〔2〕



(但しR'は水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を表わす。)

で示される2-アミノ-6-置換アデノシン類の製造法である。

従来、この種の化合物については数多くの製造法が知られている。即ち(4)2-6-ジアセトアミドプリンの金属塩をトリアセチルリボフラノシルタロリドと反応せしめた後、脱アセチル化して2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR'=H)とする方法(ダボールら:ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ, 73巻1650ページ, 1951年:日特公 昭40-18818号)、(5)2-6-ジアセトアミドプリンの金属塩とテトラアセチルリボースを炭素の存在下反応せしめ、2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR'=H)に導く方法(日特公 昭

42-10518 11072 10520 11075号)(6)4-アミノ-5-シアノイミダゾールリボシドを開環して2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR'=H)を得る方法(日特公 昭42-10518号)

(4)2-アミノ-6-チオプリンリボシドを2-アミノ-6-ベンジル(メチル)チオプリンリボシドとし、ヒドロキシルアミン又はヒドラジガン又はメチルアミンを反応せしめて2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノプリンリボシド(一般式(I)においてR'=OH)、2-アミノ-6-ヒドラジノプリンリボシド(一般式(I)においてR'=NH2)又は2-アミノ-6-メチルアミノプリンリボシド(一般式(I)においてR'=(H3)とし(日特公 昭40-10979号、ジーナー・ソラ:バイオケミストリー, 5巻, 8057ページ, 1966年)、更に前二者を接触還元して2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR'=H)に導く方法(日特公 昭40-10979号)。これらの方法の特徴及び欠点を列挙すると(4)及び(5)法は、2-6-ジアセトアミドプリン及び適当な処理をしたリボース

(5)

が必要であり、これらは原料的に乏しいものである。(4)法はリボ核酸の分解物として原料的に容易に入手できるグアノシンより4工程で得られる2-アミノ-6-ベンジル(メチル)チオプリンリボシドを用いて、2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノプリンリボシド(一般式(I)においてR'=OH, 5工程, 全収率10%)、2-アミノ-6-ヒドラチノプリンリボシド(一般式(I)においてR'=NH2, 5工程, 全収率16%)、2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR'=H, 6工程, 全収率5-10%)を製造し得る方法であるが、工程が多く操作が繁雑でありかつ全収率も低い。いずれの方法も簡単とはいえず、多工程の繁雑な操作を要している。

本発明者らは以上の事情に鑑み、鋭意研究の結果、リボ核酸の分解物として容易に入手出来るグアノシンを用いて目的物を得る簡単な方法を開発した。即ちグアノシンから2工程で得られる2,6-ジ-5'-トリアシル-6-クロログアノシン、又はこれから脱アシル化して得られる6-クロログ

(6)

アノシン(一般式(I)においてR'=H, C6H5CO, CH3CO)を用い、アンモニアを反応せしめて2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR'=H, グアノシンから8工程をいし4工程, 収率約60%)、ヒドロキシルアミンを反応せしめて2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノプリンリボシド(一般式(I)においてR'=OH, グアノシンから4工程, 収率約50%)、ヒドラジンを反応せしめて2-アミノ-6-ヒドラジノプリンリボシド(一般式(I)においてR'=NH2, グアノシンから4工程, 収率約50%)、メチルアミンを反応せしめて2-アミノ-6-メチルアミノアデノシン(一般式(I)においてR'=(H3), グアノシンから4工程, 70%)を得ることに成功した。

本発明における直接原料2,6-ジ-5'-トリアシル-6-クロログアノシン及び6-クロログアノシンはグアノシンから無水酢酸、又はベンゾイルタロリドなどのアシル化剤との反応で得られたものをクロル化し(収率60%)、更には脱アシル化することによつて(収率80%)得られるが、ク

ル化反応が簡単に好収率であるため原料の調製 / 半 (実施例 2)
は容易である。

(実施例 1)

2'-8'-5'-トリベンゾイル-6-クロログアノシン (一般式 [I] において $R = C_6H_5CO$) 2.4 g にアンモニア飽和無水メタノール 260 ml を加えてとかし封管中 100℃ で 5 時間反応せしめる。反応液を減圧乾固し、収量 2.0 g (収率 80%) で 2-アミノアデノシン (一般式 [II] において $R' = H$) を得た。

水から再結晶を行い純品を得た。

mp 248℃ (分解点); ペーパークロマトグラフィーの R_f 値 0.27 (溶媒 pH 10, アンモニア水); 紫外線吸収スペクトルの極大吸収 258, 292 mμ (pH 1) 214, 256, 281 mμ (pH 7) 257, 281 mμ (pH 8)

元素分析 理論値 $C_{10} H_{14} O_4 N_6$ として
C: 42.55, H: 5.00, N: 29.78%

実測値

C: 42.35, H: 4.91, N: 29.86%

物性は文献記載値とよく一致する。

(9)

258, 299 mμ (pH 13); ペーパークロマトグラフィーの R_f 値 0.04 (溶媒 α -ブタノール: 水, 8/4 (半: 1/6));

元素分析 $C_{10} H_{14} O_5 N_6 \cdot H_2O$ として

理論値 C: 37.97 H: 5.10 N: 26.57%

実測値 C: 38.05 H: 4.86 N: 26.85%

(実施例 5)

6-クロログアノシン (一般式 [I] において $R = H$) 2.0 g を 4.0 g ヒドラジン水溶液 2.5 ml にとかし 100℃ で 1 時間反応し、析出する結晶を濾取すれば 2-アミノ-6-ヒドラジノプリンリボシド (一般式 [II] において $R' = NH_2$) を収量 2.0 g (収率 100%) 得る。

m.p. 214-216℃ (分解点); 紫外線吸収スペクトルの極大吸収, 256, 292 mμ (pH 1) 261, 285 mμ (pH 7) 261, 285 mμ (pH 13)

元素分析 $C_{10} H_{15} O_4 N_7 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ として

理論値 C: 39.21, H: 5.27, N: 32.01%

実測値 C: 39.51, H: 5.16, N: 31.96%

(実施例 6)

2'-8'-5'-トリアセチル-6-クロログアノシン (一般式 [I] において $R = CH_3CO$) 4.4 g を実施例 1 と同様処理して 2.1 g (収率 78%) の 2-アミノアデノシンを得る。

(実施例 8)

6-クロログアノシン (一般式 [I] において $R = H$) 2.0 g を実施例 1 と同様処理して 2.6 g (収率 98%) の 2-アミノアデノシンを得る。

(実施例 4)

6-クロログアノシン (一般式 [I] において $R = H$) 5.0 g をヒドロキシルアミン 2.4 g を含むエタノール溶液 500 ml 中で 6 時間還流する。反応の進行と共に結晶が析出する。析出する結晶を濾取して 2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノプリンリボシド (一般式 [II] において $R' = OH$) を 5.0 g (収率 100%) 得る。エタノール-水から再結晶を行い純品を得る。

m.p. 228℃ (分解点); 紫外線吸収スペクトルの極大吸収 257, 296 mμ (pH 1) 258, 262 (shoulder) mμ (pH 7)

(10)

6-クロログアノシン (一般式 [I] において $R = H$) 1.8 g を 3.0 g メチルアミンエタノール溶液中、封管中 100℃ で 5 時間反応したのち減圧乾固する。

エタノールより結晶化を行い、収量 1.6 g (収率 90%) で、2-アミノ-6-メチルアミノプリンリボシド (一般式 [II] において $R' = CH_3$) を得る m.p. 165℃ (分解点); 紫外線吸収スペクトルの極大吸収 256, 292 mμ (pH 1) 224, 263, 282 mμ (pH 7) 263, 282 mμ (pH 13); ペーパークロマトグラフィーの R_f 値 0.28 (溶媒 α -ブタノール: 水 8/4/16);

元素分析値 $C_{16} H_{16} O_4 N_6$ としての

理論値 C: 44.63 H: 5.45 N: 28.89%

実測値 C: 44.53 H: 5.18 N: 28.08%

代理人 弁理士 小林 誠

6 前記以外の発明者

住所 大分県佐伯市上灘区 9719-1 番地

氏名 樋口 義行

住所 大分県佐伯市宇野岡 13056 番地

氏名 市野 元信

住所 大分県佐伯市宇野岡 13077 番地

氏名 中村 徳郎

手続補正書

昭和47年5月29日

特許庁長官 井土武久殿

1. 事件の表示

昭和46年特許願第73012号

2. 発明の名称 2-アミノアデノシン類の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都港区新橋一丁目1番1号

氏名 株式会社 興人

代表者 西山 雄一

4. 代理人

住所 東京都国立市東四丁目22番20号

氏名 (7315) 弁理士 小林 誠

5. 補正命令の日付 自発補正

6. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容



2

(1) 第4頁下から8行目に「..... (H) とし...
....」とあるのを「..... OH₂ とし.....」
に訂正する。

(2) 第7頁下から2行目に「H: 491」とある
のを「H: 4.91」に訂正する。

(3) 第10頁下から4行目に「C₁₁H₁₆O₄N₆」と
あるのを「C₁₁H₁₆O₄N₆」に訂正する。

以上